Die Entwicklung der hämagglutinierenden Antikörpertiter bei Kindern unter 6 Jahren mit chronischer Pyelonephritis

Irene Kappler

1972

Aus der Kinderklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Betke

Die Entwicklung der hämagglutinierenden Antikörpertiter bei Kindern unter 6 Jahren mit chronischer Pyelonephritis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer hohen medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Irene Kappler
aus
Freudenstadt

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät München

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Marget

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Betke

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.10.1972

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

I EINLEITUNG

Die Diagnostik und Therapie der chronischen Pyelonephritis im Kindesalter hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen, da festgestellt wurde, daß sie nicht nur die häufigste Nierenerkrankung ist, sondern die häufigste aller chronischen bakteriellen Infektionen überhaupt. Das Auftreten der chronischen Pyelonephritis (PN) weist drei charakteristische Häufigkeitsgipfel auf: bei Säuglingen und Kleinkindern steht sie hinter den Infektionen der Atemwege an zweiter Stelle, der zweite Anstieg der Erkrankungszahl liegt bei Frauen im gebärfähigen Alter und der dritte im höheren Lebensalter sowohl bei Männern als auch bei Frauen (19).

Auf die beiden ersten Lebensjahre entfallen 45% - 80% aller Harnweginfektionen. Die PN im Kindesalter ist eine schleichend verlaufende Krankheit mit unbestimmter und vieldeutiger Symptomatik. Dies erklärt, daß mindestens jedes hundertste Kind eine nichterkannte chronische Harnweginfektion hat. Die Mortalität der chronischen Harnweginfektionen liegt bei 10% (14, 22).

Bis heute ist noch nicht geklärt, auf welchem Wege die Infektion der Nieren vorwiegend erfolgt; es wird der hämatogene, aszendierende oder lymphogene Infektionsmodus diskutiert.

Die Häufigkeitsverteilung der PN-Erreger bei Kindern ist von Kienitz (10) folgendermaßen beschrieben worden: An der Spitze stehen die E.coli-Infektionen (53%), es folgen Enterokokken (12%), B.Proteus sp. (11%), Klebsiella pneumoniae (9%), Staphylokokkus aureus (7%) und Ps. aeruginosa (3%).
Über die Frage der Mischinfektion und des Erregerwechsels liegen noch keine einstimmigen Ergebnisse speziell in der Kinderheilkunde vor.

Aus diesen Fakten heraus erklärt es sich, daß wir beim Studium dieser Erkrankung unser besonderes Augenmerk auf die Pathogenese beim Kleinkind und Säugling richten müssen. In diesem Rahmen ist die Untersuchung des Antikörpertiters (AKT) mit Hilfe der Hämagglutination von ganz besonderem Wert, denn ein pathologisch erhöhter AKT gegenüber dem homologen Krankheitser-

reger gehört obligat zum Bild dieser chronischen Infektion.

Diese Überlegungen geben Anlaß zu der vorliegenden Arbeit, insbesondere schon deswegen, weil auf diesem Gebiet bisher keine klaren Vorstellungen vorhanden waren (siehe auch S. 3).
Ferner wurde noch untersucht, ob eine therapeutische Stimulierbarkeit der AKT als Indikator einer besseren humoralen Abwehr, mit Hilfe von Aristolochiasäure möglich ist.

Entwicklung der Antikörper

Bei dem Eintreten eines Fremdmaterials in den Körper entwickelt sich eine Abwehrreaktion, die sich humoral oder zellulär äußert.

Nach dem heutigen Stand der Forschung wird angenommen, daß die Makrophagen das Antigen aufnehmen und die Information auf noch unbekannte Weise an lymphozytär-plasmazelluläre Zellen zur spezifischen Immunglobulinsynthese übertragen.

Die Reaktion auf die erste Konfrontation des Körpers mit dem Antigen wird als Primärantwort, die Reaktion auf weitere Antigenzufuhr (zweite oder andauernde) als Sekundärantwort bezeichnet. Der Unterschied zwischen einer Primär- und einer Sekundärantwort besteht darin, daß der wiederholte Kontakt mit dem ursprünglichen Antigen eine lebhaftere und viel umfassendere Antikörperbildung auslöst. Außerdem ist die Latenzzeit, die nach dem primären Kontakt des Körpers mit dem Antigen verstreicht, bis spezifische Antikörper nachgewiesen werden können, erheblich länger als nach der zweiten Antigenzufuhr. Man nimmt an, daß der Organismus nach dem primären Antigenreiz eine Art immunologisches Gedächtnis erworben hat, und nennt die Zellen, die spezifisch befähigt sind, auf dieses Antigen zu antworten, "Gedächtniszellen" (9a).

Für die humoral spezif. Immunantwort kommen in erster Linie die Immunglobuline IgM und IgG in Betracht. Die Gamma-M-Globuline steigen bei der Primär- und auch bei der Sekundärantwort bis zu einem Maximum an, um sehr schnell wieder abzufallen (Halbwertszeit 5-6 Tage), während die Gamma-G-Globuline später ansteigen, und viel länger eine hohe Konzentration beibehalten (Halbwertszeit 20 Tage), (9b).

Bei der Geburt entspricht der Gamma-G-Globulingehalt des Kindes, bedingt durch die diaplazentare Übertragung der Gamma-G-Globuline von der Mutter auf den Feten, den normalen Werten des Erwachsenen und sinkt dann zwischen dem ersten und 4. Monat ab.

Gamma-M-Globulin ist nur in geringen Konzentrationen vorhanden, da Gamma-M-Globuline die Plazenta nicht passieren können.

Normalerweise bildet der Säugling erst nach 2-4 Monaten Gamma-Globuline,

die bis zum 2. Lebensjahr eine Konzentration wie bei Erwachsenen erreichen (9c).

Grundlagen des Antikörpernachweises

Bedingt durch die Symptomenarmut der chronischen Pyelonephritis rückte die spezifische Antikörperbildung gegen die Erreger in den letzten Jahren mehr in den Vordergrund. Man hoffte, ein wertvolles Hilfsmittel in der Diagnostik der Pyelonephritis zu gewinnen. Es ist schon sehr lange bekannt, daß der Körper Antikörper gegen bakterielle Antigene bilden kann. So beschäftigte sich z.B. Pfaundler (18) im Jahre 1889 mit der Agglutination von E.coli und B.proteus sp. durch Patientenserum. 1941 wiesen Siede und Luz (20) einen erhöhten Antikörpertiter (AKT) von 1 : 5260 gegen E.coli bei Patienten mit Harnwegsinfektionen nach. Alle diese Untersuchungen wurden mit der etwas abgewandelten Widal-Reaktion durchgeführt und enthielten offenbar Fehlerquellen. Erst die Einführung der indirekten Hämagglutination durch Neter (15, 16, 17) brachte größere Klarheit der Resultate, insbesondere deswegen, weil die auf einen Antigenreiz rasch reagierenden IgM-Antikörper erfaßt werden konnten.

Das Verfahren beruht auf der Bindung der O-Antigene von Bakterien am Erythrozyten, die nach Zusatz von korrespondierendem Serum schon bei relativ geringem AKT agglutiniert werden.

So erschienen Veröffentlichungen von Andersen (1 - 5) über die Abgrenzung der chronischen zur akuten Pyelonephritis und zur Cystitis durch die Antikörpertiterverläufe bei E.coli Infektionen. Kunin (12) fand ein heterogenes Antigen, das nur im Hämagglutinationstest, aber nicht mit Bakterienagglutination darzustellen ist, und dessen Antikörperstimulation geringer ist, als die homologer Antigene.

Es bestehen unterschiedliche Meinungen über die Bedeutung der AKTbestimmung, einig ist man sich grundsätzlich nur darin, daß der Verlauf der AKT erheblich mehr Aussagekraft besitzt als die Titerhöhe. Dieser Bericht soll ein Beitrag zu dem Problem der Antikörperbildung bei Kindern unter sechs Jahren mit chronischer Pyelonephritis sein.

II METHODEN UND MATERIAL

1) Uringewinnung und Keimzählung

a) Der in sterilen Beuteln gewonnene Spontanurin weist bei Neugeborenen und Säuglingen in ca. 20 % falsch positive Ergebnisse auf (13).

b) Bei größeren Kindern ist die Gewinnung des Mittelstrahlurins zuverlässiger als a), da nur in ca. 4% falsch positive Ergebnisse auftreten. Auf saubere Gewinnung (Baden) des sogenannten echten Mittelstrahlurins muß geachtet werden (letzte Portion verwerten) (13).

c) Die Gewinnung des Katheterurins ist soweit wie möglich zu vermeiden, weil die Gefahr einer zusätzlichen Infektion besteht.

d) bei chronischer Pyelonephritis hat sich die suprapubische Blasenpunktion immer mehr durchgesetzt, da diese Methode sehr zuverlässig und genau ist zur Keimzahlbestimmung und sich als relativ einfach und ungefährlich erwiesen hat. (13).

2) Keimzahlen

Die Keime werden auf Blutagar-Nährböden in Oberflächenkultur nachgewiesen und die gewachsenen Kolonien ausgezählt. Mehr als 100 000 Keime pro ml im Mittelstrahlurin gelten als sicheres pathologisches Zeichen, mehr als 10 000 Keime pro ml im Mittelstrahlurin werden als ein fragliches Kriterium für eine Harnwegsinfektion bezeichnet.

3) Leukozyturie

Die Leukozyturie wird in den Zählkammern Fuchs-Rosenthal oder Neubauer mit frischem, ungefärbtem Urin diagnostiziert.
Kriterien der Harnwegsinfektion der Univ.-Kinderklinik München:
Unter 20 Leukozyten pro ml = normal.
Mehr als 20 Leukozyten pro ml = verdächtiger Befund.
Mehr als 50 Leukozyten pro ml = pathologischer Befund.

4) Antikörpertiter

Das Prinzip der indirekten oder passiven Hämagglutination beruht auf der Tatsache, daß O-Antigen verschiedener Bakterien (E.coli, Enterokokken, B.proteus sp., Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylokokken) an Trägerpartikel (Erythrozyten) gebunden werden.
Der Erythrozyt ist nur der passive Träger des Antigens. Bei der spezifischen Vereinigung zwischen Antigen und Antikörper werden diese Erythrozyten in die sich bildenden Antigen-Antikörper-Verbindungen mit einbezogen.
Protein-Antigene präzipitieren in molekulargelöstem Zustand nur mit unverdünnten oder mäßig verdünnten Antiseren, während sie nach Fixierung an Erythrozyten noch mit hohen Verdünnungen des Antiserums eine positive indirekte Hämagglutination ergeben.
Die indirekte Hämagglutination ermöglicht also die Erfassung von sehr niedrigen Antikörperkonzentrationen bei hohen Verdünnungen, das bedeutet eine Verfeinerung der Messung der Antikörperkonzentration.

Die indirekte Hämagglutination nach Neter:

a) Antigenbereitung:

Das Antigen wird mit 5 ml Na Cl-Lösung von 24 Stunden bebrüteten Agarschalen abgeschwemmt, eine Stunde bei 3 000 Umdrehungen/min zentrifugiert.
Der Überstand ist das O-Antigen. Anschließend wird ausgetestet, welche Verdünnung für den bestimmten Keim am günstigsten ist (1:2, 1:4, 1:8 usw.). Dieses Verfahren nennt man Blocktitration (Modifikation nach Bader (6)).

b) Erythrozytenisolation

Das Blut wird defibriniert und das Serum entfernt, die Erythrozyten werden dreimal mit 0,9%iger NaCl-Lösung gewaschen und jedes Mal 10 Minuten bei 2 000 Umdrehungen/min zentrifugiert.
Das letzte Sediment wird verwendet. Die Erythrozyten werden in der Na Cl-Lösung im Maßstab 1:500 verdünnt; das ist die Erythrozytenaufschwemmung.
(Es können Hammel- oder menschliche Erythrozyten der Blutgruppe 0 verwen-

det werden).

c) Antigentiterbestimmung

Herstellung einer Antigenverdünnungsreihe:

Je Röhrchen benötigt man 0,25 ml Antigen + 0,25 ml Erythrozytenaufschwemmung = 0,5 ml, das Antigen wird mit den Erythrozyten 30 Minuten im Wasserbad bei 37 Grad C gebunden, 3 mal je 5 Minuten bei 3 000 Umdrehungen/min mit 5 - 8 ml Na Cl-Lösung zentrifugiert, und nach Dekantieren des Überstands mit NaCl-Lösung auf 0,5 ml aufgefüllt. Dazu je Röhrchen 0,5 ml einer Serumverdünnung. 30 Minuten werden die Röhrchen bei 37 Grad C ins Wasserbad gestellt und anschließend 3 Minuten bei 3 000 Umdrehungen/min zentrifugiert.
Der abgelesene Wert ist der Antigentiter.

d) Serumtiterbestimmung (AKT)

Die zweifache Konzentration des Antigentiters und der Erythrozytenaufschwemmung wird 30 Minuten bei 37 Grad C ins Wasserbad gebracht, dabei erfolgt die Bindung des Antigens an die Erythrozyten. Das überschüssige Antigen wird durch dreimaliges Waschen und Zentrifugieren je 5 Minuten bei 3 000 Umdrehungen/min mit Na Cl-Lösung entfernt.
Zu je 0,5 ml Antigen-Erythrozytengemisch werden 0,5 ml Serumverdünnung dazugegeben, im Wasserbad gebunden und zentrifugiert. Der abgelesene Wert ist der Serumendtiter (AKT).

e) Colimischantigen nach Andersen

In der Univ. Kinderklinik München wird der Antikörpertiter entweder gegen das homologe oder gegen das heterologe Colimischantigen nach Andersen bestimmt.

Das Colimischantigen nach Andersen enthält folgende E.coli-Stämme:

ANTIGENE \ SERUM	01	02	04	06	07	08	018	075
E.coli type								
01	1:12800	1:100	1:50	1:100	1:100	1:200	1:50	1:400
02	1:100	1:12800	1:50	1:200	1:400	1:200	1:100	1:200
04	1:50	1:50	1:6400	1:100	1:100	negativ	1:50	1:50
06	1:50	1:50	1:50	1:800	1:200	negativ	1:100	negativ
07	1:50	1:50	1:50	1:100	1:1600	negativ	1:50	1:50
08	1:200	1:100	negativ	1:100	1:50	1:12800	negativ	1:50
018	1:50	negativ	1:400	1:200	negativ	negativ	1:1600	1:200
075	1:200	1:50	1:50	1:50	1:50	negativ	negativ	1:6400

5) Statistik

a) Mittelwert

Liegen bei einer Untersuchung mehrere Werte vor, so kennzeichnet der Mittelwert die durchschnittliche Größe dieser Werte.

Definiert ist der Mittelwert als das arithmetische Mittel aller vorhandenen Werte.

Sind x_1, x_2, x_3 und x_4 die vorhandenen Werte, so ist der Mittelwert:

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + x_4}{4} \qquad \text{oder} \quad \bar{x} = \frac{1}{4} \sum_{i=1}^{4} x_i$$

$$\text{und allgemein:} \quad \bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^{n} x_j$$

b) Varianz

Die Varianz mißt, wie stark die vorhandenen Werte vom Durchschnitt oder Mittelwert abweichen.

Die Formel lautet:

$$s^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{j=1}^{n} (x_i - \bar{x})^2$$

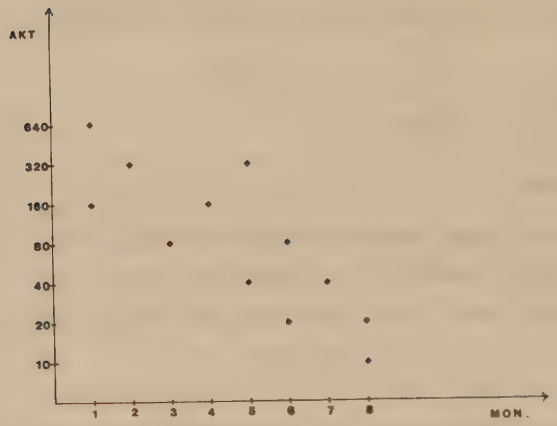
c) Standardabweichung

Die Standardabweichung ist die positive Quadratwurzel der Varianz s. Die Standardabweichung erfaßt innerhalb der s-Grenze ($\bar{x} + s$; $\bar{x} - s$) bei Normalverteilung 2/3 aller Werte, innerhalb der 2s-Grenze ca. 95% aller Werte.

d) Regression

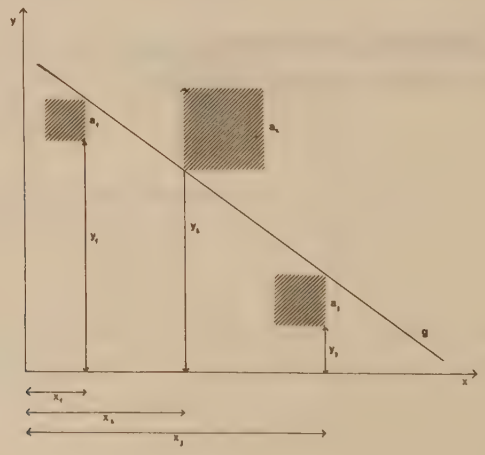
Wird bei einer Untersuchung nicht nur nach einer Größe gefragt, für die dann mehrere Werte ermittelt werden können, sondern will man jeweils die Werte zweier Größen feststellen, wobei man davon ausgeht, daß der Wert y der einen Größe in irgendeiner Form von dem Wert x der anderen Größe abhängig ist, so spricht man von einer Regression von y bezüglich x.

In meiner Arbeit ist die Entwicklung der hämagglutinierenden Antikörper in Abhängigkeit von Leukozyten und Keimzahlen im Urin untersucht worden.
Ist die Entwicklung der Leukozyten und Keimzahlen im Zeitablauf gegeben, so kann die Zeit als beeinflussende, also als unabhängige Veränderliche angesehen werden (x).
Also ist der AKT die abhängige Veränderliche y.
Dies läßt sich graphisch folgendermaßen darstellen:



Legt man durch die Punkte eine Gerade, die sich den Punkten möglichst gut anpaßt, so könnte man zu einer vorgegebenen Größe der Zeit die zu erwartende Höhe des Titers angeben. Eine objektive Methode, die Gerade so zu legen, daß sie sich den Punkten möglichst gut anpaßt, ist das Gauß'sche Prinzip der kleinsten Quadrate.

Danach ist die Gerade so zu legen, daß die Summe der Quadrate aller vertikalen Abstände der Punkte von der Geraden möglichst klein wird.



Wenn $a_1^2 + a_2^2 + a_3^2$ ein Minimum erreichen, dann ist g die nach der Methode der kleinsten Quadrate ermittelte Gerade. Diese Gerade nennt man Regressionsgerade.

Die Regressionsgerade hat die Gleichung:

$$y = bx + \bar{y} - b\bar{x}$$

mit

$$b = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum (x_i - \bar{x})^2}$$

6) Material

a) Kontrollpersonen

Von insgesamt 297 Personen liegen die AKT gegen Coli-Mischantigen nach Andersen, die mit der indirekten Hämagglutinationsmethode nach Neter bestimmt wurden, vor.
Die Kontrollpersonen boten anamnestisch für eine Harnwegsinfektion keinen Anhalt.
Die Altersgruppen sind folgendermaßen eingeteilt:

1.) 61 Nabelschnurblutproben
2.) 89 Säuglinge von 2 - 12 Wochen
3.) 12 Säuglinge von 3 - 15 Monaten
4.) 23 Kleinkinder von 1 1/2 - 6 Jahre
5.) 47 Schulkinder von 6 - 14 Jahren
6.) 65 Erwachsene

b) Krankengut

Bei 81 Patienten unter 6 Jahren, deren AKT bestimmt wurden, lagen in 27 Fällen 3 und mehr als 3 Titer vor, diese 27 Fälle wurden vorwiegend berücksichtigt.
Die Einteilung der 27 Patienten unter alleiniger Berücksichtigung der Parame-

ter Leukozyten im Urin und Keimzahlen ist:

I Einzelbeispiele

II Gruppeneinteilung

1. Gruppe

Übergang in eine Remission (Keimzahlen positiv ⟶ negativ; Leukozyten positiv ⟶ negativ)

2. Gruppe

Asymptomatische Bakteriurie (Keimzahlen positiv ⟶ negativ; Leukozyten negativ ⟶ negativ)

3. Gruppe

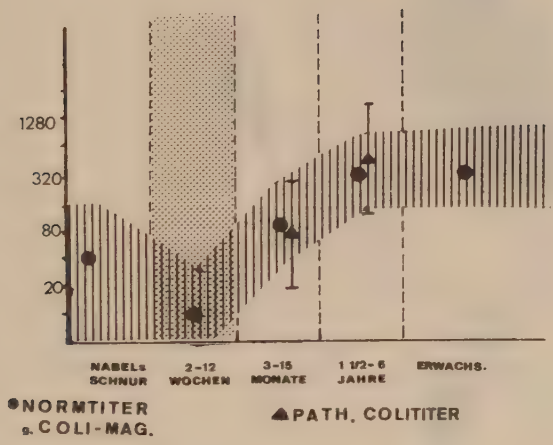
Unbeeinflußbare Pyelonephritis (Keimzahlen positiv ⟶ positiv; Leukozyten positiv ⟶ positiv)

7.) Aristolochiasäure

Um die Frage der stimulierenden Wirkung des Medikaments Aristolochiasäure auf die humorale Antikörperbildung etwas zu klären, führte die Klinik einen Doppelblindversuch durch, das heißt eine Hälfte der insgesamt 32 Kinder mit chronischer Pyelonephritis aller Altersgruppen bekam 6 Monate lang ein Aristolochiasäure-Präparat, die andere Hälfte nahm Placebo ein.
Die Patienten und behandelnden Ärzte wußten nicht, welches der Präparate das Medikament und welches Placebo war.
Aristolochiasäure ist eine aus Klematisgewächsen gewonnene Substanz und als Tardolyt im Handel. Es ist bis jetzt nur aus verschiedenen Untersuchungen bewiesen, daß Aristolochiasäure die Leukozytenphagozytose d.h. die zelluläre Abwehr stimuliert.

III ERGEBNISSE

1) Kontrollpersonen



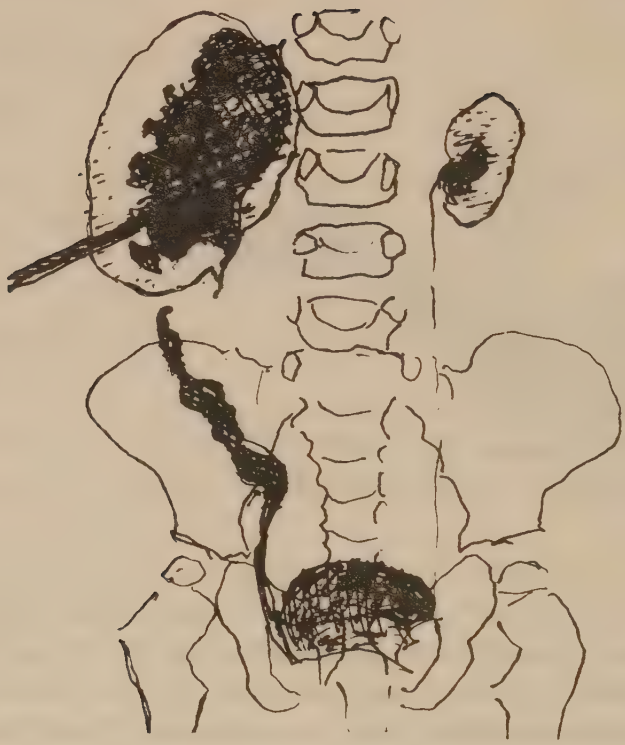
Bei insgesamt 297 gesunden Personen wurden die AKT gegen Colimischantigen bestimmt. Die Nabelschnurblutproben weisen im Mittelwert die Titerhöhe 1:40 auf. Bei den 2 - 12 Wochen alten Säuglingen fällt der Titer auf 1:10 ab, dann erfolgt ein kontinuierlicher Anstieg des Titers auf 1:320 bis zu den 1 1/2 bis 6 jährigen Kindern. Diese Titerhöhe bleibt bis zum Erwachsenenalter bestehen.

Die Mittelwerte der AKT der Patienten gegen homologes E.coli-Antigen fallen in der Altersgruppe 3-15 Monate niedriger, bei den älteren Kindern kaum höher aus. Die Standardabweichung beträgt ungefähr 1 1/2 Titerstufen je nach oben und unten bei den Normtitern, die pathologischen Colititer schwanken um ca. 2 Stufen.

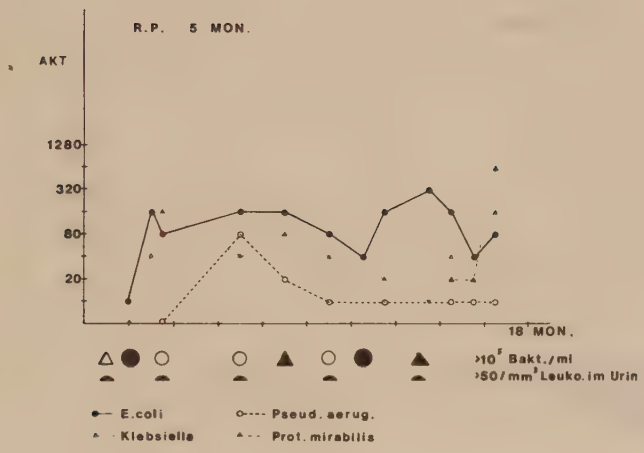
Klinikpersonal weist im Mittelwert eine Titerhöhe von 1:640 gegen Colimischantigen auf.

2) Einzelbeispiele

a)

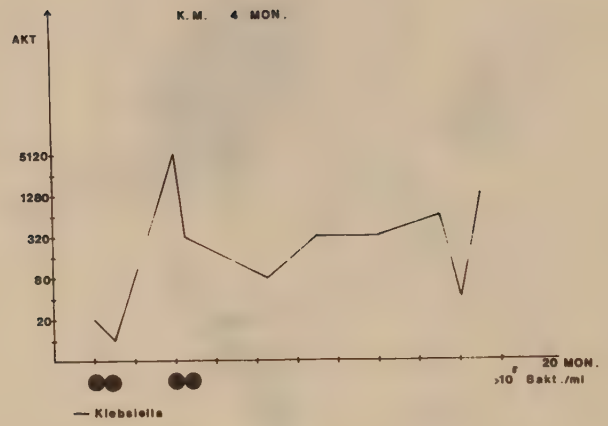


Bei dem 5 Monate alten Patienten liegt eine Zwergniere li., eine Hydronephrose und eine Ureterabgangsstenose re. vor. Er hat laufend Keimzahlen von mehr als 10^5/ml mit verschiedenen Erregern, Leukozyten mehr als 800/ml Urin. Die AKT-Verläufe gegen die homologen Antigene von E.coli, Klebsiellen und Pseudomonas aeruginosa zeigen über 1 1/2 Jahre hinweg ein gleichförmiges Bild:



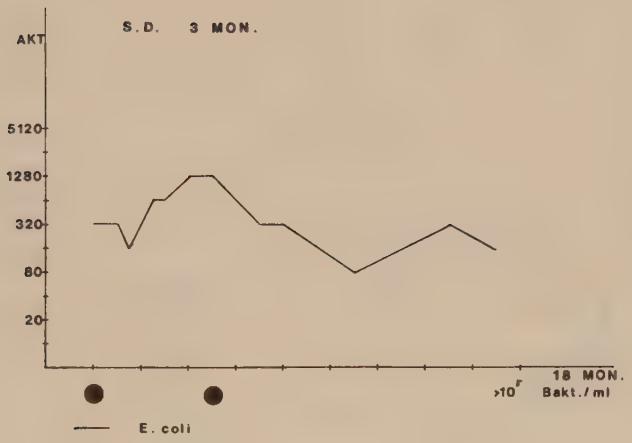
Alle 3 Titerverläufe beginnen bei Nullwerten, sie steigen nie über 1:320, obwohl die pathologischen Keimzahlbefunde vorliegen.
Ein sichtbarer Abfall nach Besserung des Keimzahlbefundes auf 1:10 erfolgt bei den Verläufen von Pseudomonas und Klebsiella, während die Titerkurve von E.coli nie mehr als 2 Stufen variiert. Der Patient zeigt erst mit ca. 20 Monaten einen deutlicheren Titeranstieg auf 1:640 als Antwort auf eine schon länger bestehende B.proteus sp.-Infektion.

b)



Der 4 Monate alte Patient hat seit Geburt Harnträufeln, eine Ureterostiumstenose, Hypotonie des Sphinkter internus und eine weite Urethra. Er weist mit 4 Monaten zweimal Keimzahlen von mehr als 10^4 Klebsiellen auf, der AKT liegt sehr niedrig, steigt aber nach 2 1/2 Monaten parallel zu den Keimzahlbefunden von mehr als 10^5 Klebsiellen pro ml auf 1:5120 und fällt nach weiteren 6 Monaten wieder auf 1:80 ab. Danach werden 10 Monate lang keine Klebsiellen mehr im Urin gefunden, der AKT steigt trotzdem wieder bis auf 1:1280.

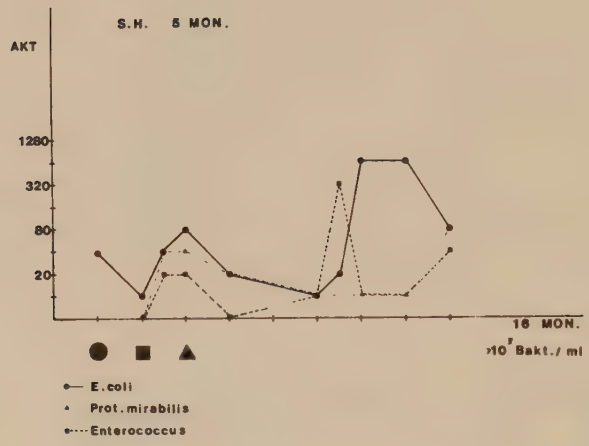
c)



Die drei Monate alte Patientin zeigt die Symptome einer Urosepsis mit positiver Blutkultur (E.coli) und Keimzahlen mehr als 10^5/ml E.coli im Urin.

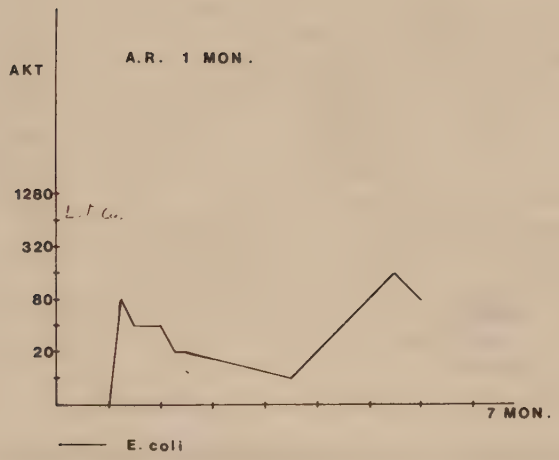
Die anfängliche Titerhöhe gegen homologes Coli-Antigen beträgt 1:320, danach sind die Keimzahlbefunde 1 1/2 Jahre lang geringfügig oder negativ, die AKT-Kurve bewegt sich vier Monate lang in hohen Bereichen (1:1280), fällt über ein halbes Jahr lang auf 1:80 ab, um erneut wieder nach vier Monaten auf 1:320 zu klettern.

d)



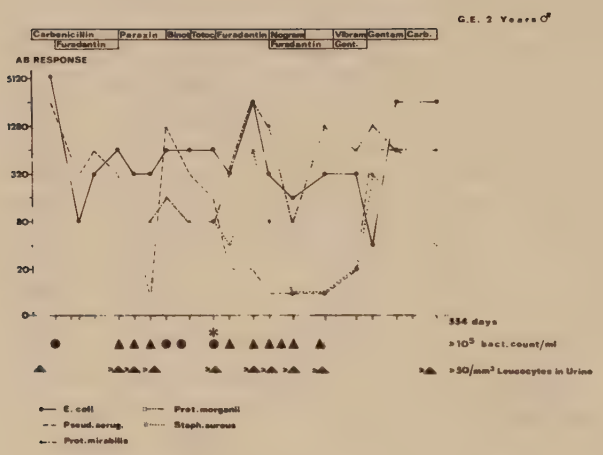
Die 5 Monate alte Patientin hat eine Ostiumfehlanlage li. und im i.v. Pyelogramm wurde der Verdacht auf pyelonephritische Veränderungen diagnostiziert. Sie weist 1 1/2 Monate lang positive Keimzahlen (E.coli, Enterokokken, Proteus mirabilis) im Urin auf, die entsprechenden homologen AKT gehen bei ihr nach diesen 1 1/2 Monaten vom Nullpunkt aus, zeigen weitere 1 1/2 Monate ansteigende Verläufe und sinken 9 Monate später auf 1:10 ab.
Die E.coli- und die Enterokokken-AKT-Kurve steigt danach plötzlich auf 1:640 bzw. 1:320 an, obwohl laufend negative Keimzahlbefunde im Urin festzustellen sind.

e)



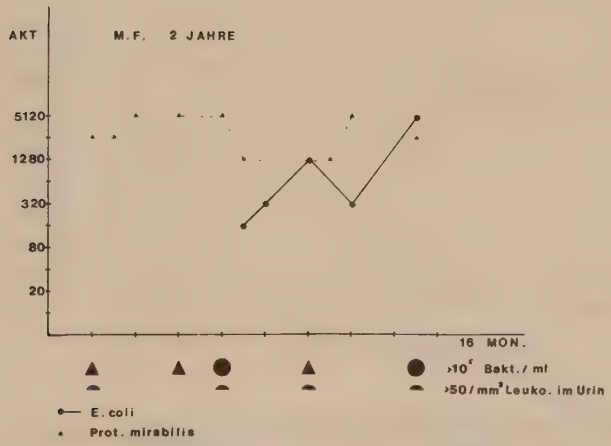
Die einen Monat alte Patientin leidet primär an einer Coli-Meningitis mit E.coli im Liquor, die Urinbefunde sind immer negativ. Der Coli-AKT steigt vom Nullpunkt nach 2 Monaten auf 1:80 an, fällt im Lauf von weiteren 2 Monaten wieder ab, um erneut auf 1:160 anzusteigen. Zu diesem Zeitpunkt wird mit dem Isotopennephrogramm ein Megaureter re., eine neurogene Blase, eine Ostiumfehlanlage und eine Hydronephrose re. diagnostiziert.

f)



Der 2-jährige Patient leidet seit einer durchgemachten Pneumokokken-Meningitis und Meningoenzephalitis im Alter von 14 Tagen an schlaffen Paresen beider Beine, Blasen-Mastdarm-Sphinkterlähmung, schwerem Cerebralschaden und einer chronischen PN, deren Ursache wohl in den Blasenmastdarmstörungen zu suchen ist. Das Kind zeigt massive Keimzahlbefunde über 1 1/2 Jahre hinweg mit E.coli, Pseudomonas aeruginosa, Enterokokken und Staphylokokken und immer Leukozyten über 800/ml. Die AKT-Kurven gegen die homologen Antigene von E.coli, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis und Staphylococcus aureus weisen sehr große Schwankungsbreiten auf, die ersten Werte sind 1:5 120 (E.coli) und 1:2 650 (Pseudomonas aeruginosa). Die Coli-Titerkurve sinkt nur einmal auf 1:40 ab und zeigt ein eintöniges Verlaufsbild; die Pseudomonastiterkurve, die innerhalb von 3 Monaten von 1:2 650 auf 1:10 abfällt, steigt im gleichen Monat wieder auf 1:1 280 an, obwohl in der ganzen Zeit nur einmal mehr als 10^5/ml Pseudomonas aeruginosa im Urin nachgewiesen worden sind

g)



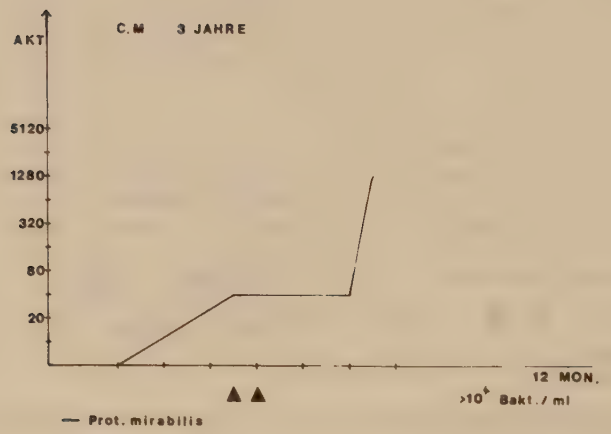
Bei dem 2-jährigen Patienten wurde mit einem Jahr die re. Niere entfernt und eine doppelläufige Ureterostomie re. und li. angelegt.

Seine Keimzahlbefunde im Urin sind laufend positiv:

B.proteus sp. mehr als 10^5/ml, E.coli mehr als 10^5/ml, Leukozyten mehr als 800/ml Urin.

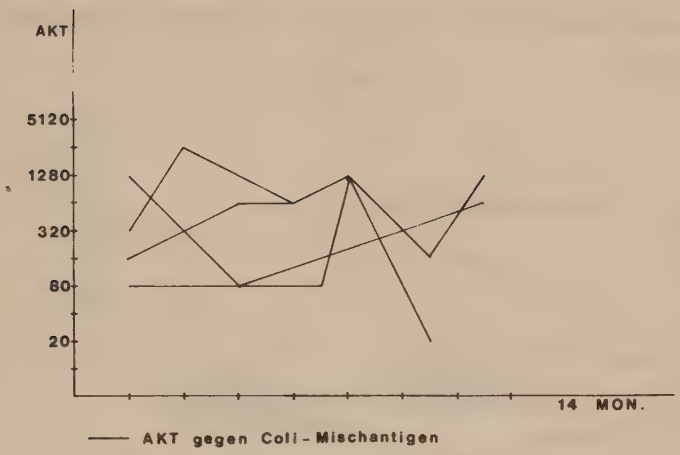
Die AKT gegen homologes Proteus- bzw. Coliantigen zeigen bei diesem Fall ein einförmiges Bild. Die Proteuskurve verläuft mehr als ein Jahr lang sehr hoch (1:5 120, 1:1 280), die E.coli Kurve steigt von 1:160 auf 1:5 120 an.

h)



Die 3-jährige Patientin mit chronischer Pyelonephritis zeigt nie höhere Keimzahlen als 10^4/ml, die Leukozyten sind leicht pathologisch.
Ihre AKT-Kurve gegen homologes Proteus-Antigen geht vom Nullpunkt aus und steigt erst 5 Monate nach einem positiven Keimzahlbefund auf 1:1 280 an.

i)



4 AKT-Verläufe wurden gegen Colimischantigen bestimmt (3 zweijährige Patienten und 1 einjähriger Patient).
Diese Fälle zeigen ein einheitliches Bild:
Alle 4 Kurven bewegen sich in den oberen Bereichen (um 1:1 280) und weisen auch bei monatelangen negativen Keimzahlen und Leukozytenurinbefunden keine abfallende Tendenz auf.

j)

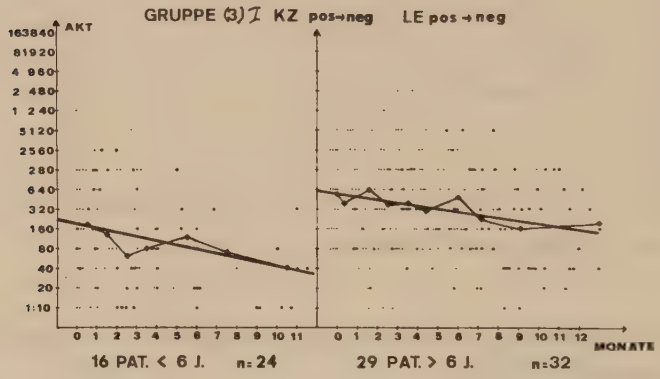
10 AKT-Verläufe gegen homologes Coliantigen, 6 B.proteus sp.-Verläufe und 3 Klebsiella-Verläufe fielen trotz negativer Urinbefunde nicht mehr auf Normalwerte ab.

k)

Ein Coli-Sepsisfall wies mit 14 Tagen einen AKT von 1:40, ein Coli-Meningitisfall mit einem Monat eine Titerhöhe von 1:160 gegen homologes Coliantigen auf, ein 9 Monate alter Patient mit einer Staphylokokken-Sepsis erreichte die Titerhöhe von 1:320.

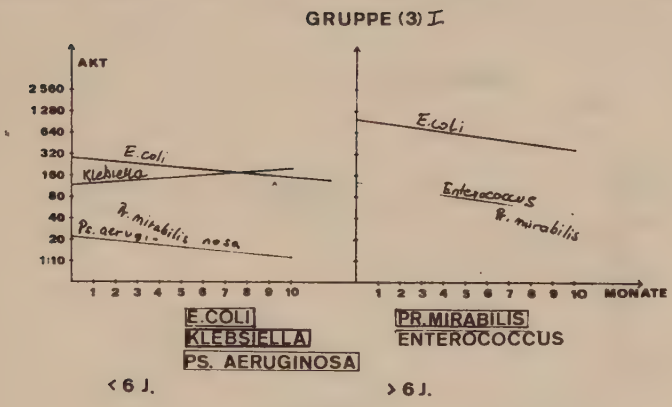
Gruppe I

Übergang in eine Remission (Keimzahlen positiv ⟶ negativ, Leukozyten positiv ⟶ negativ).



16 Kinder erfüllten die Bedingungen, um in diese Gruppe eingeteilt zu werden.

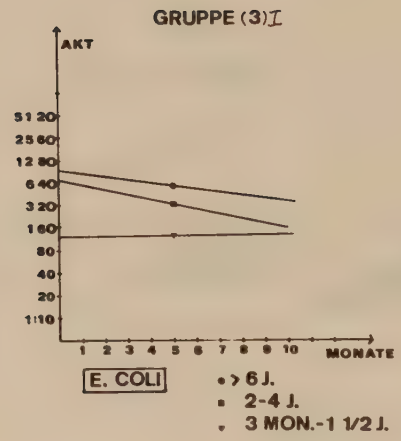
Die Regressionsgerade ist aus 24 AKT-Verläufen aller Bakterienarten (E.coli, Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, Enterococcus) ermittelt worden und zeigt während 11 Monaten eine absteigende Tendenz, der Titer fällt durchschnittlich von 1:160 auf 1:40 ab. Die Mittelwertskurve bewegt sich in ähnlichen Grenzen. Im Vergleich zu den Kindern über 6 Jahren ist der Anfangstiter bei den jüngeren Kindern um ca. 1 1/2 Titerstufen niedriger und die Gerade fällt steiler ab.



Bei Aufsplitterung der Gruppe I in die AKT-Verläufe gegen die homologen Antigene ergibt sich bei den Kindern unter 6 Jahren folgendes Bild:

Die Coligerade beginnt am höchsten Punkt (1:320) und fällt in 10 Monaten leicht ab, die Klebsiellagerade beginnt bei ca. 1:160 und steigt an, die Proteusgerade fällt von 1:80 sehr steil ab, während die Pseudomonasgerade bei 1:20 beginnt und einen leichten Abfall zeigt.

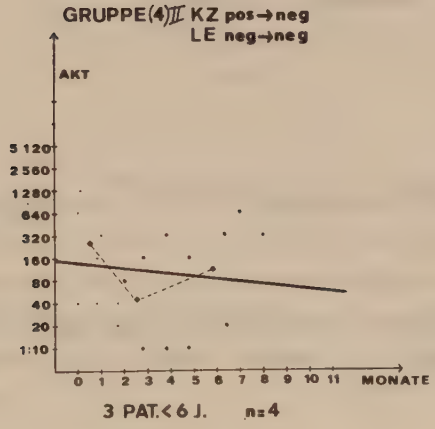
Die Kinder über 6 Jahre zeigen im Prinzip das gleiche Bild, nur ist der Anfangspunkt um einiges höher



Eine Einteilung in die Altersgruppen 3 Monate bis 1 1/2 Jahre, 2 bis 4 Jahre und über 6 Jahre, deren spezifische AKT gegen homologes E.coli-Antigen ermittelt wurden, ergibt bei den Kindern von 3 Monate bis 1 1/2 Jahren einen leicht ansteigenden Verlauf von 1:80 auf 1:160, bei den 2 bis 4-jährigen einen steilen Abfall von 1:640 auf 1:160 und bei den älteren Kindern einen mäßigen Abfall von 1:1 280 auf 1:640 im Laufe von 10 Monaten.

Gruppe II

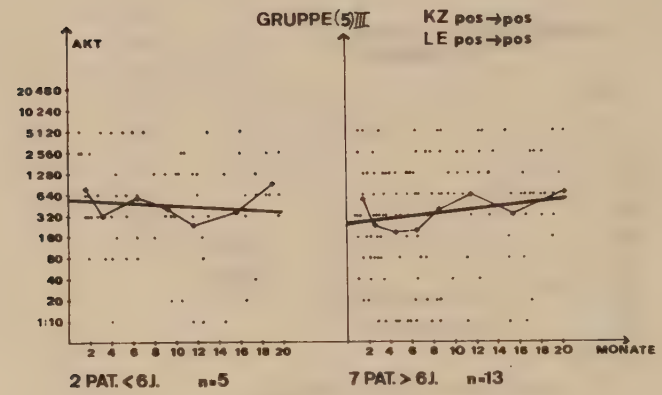
Übergang in eine Remission bei asymptomatischer Bakteriurie.
(Keimzahlen positiv ⟶ negativ, Leukozyten negativ ⟶ negativ)



Der Übergang in eine Remission bei asymptomatischer Bakteriurie zeigt sich durch den Abfall des Titers von 1:160 auf 1:80 in 10 Monaten.
Die Mittelwertskurve schwankt von 1:320 über 1:40 auf 1:160.

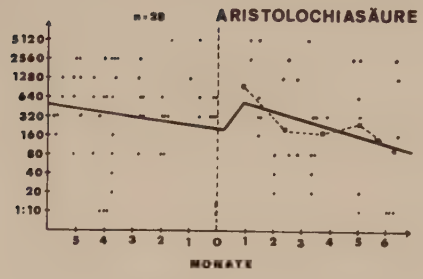
Gruppe III

Die unbeeinflußbare chronische Pyelonephritis.
(Keimzahlen positiv ⟶ positiv, Leukozyten positiv ⟶ positiv)

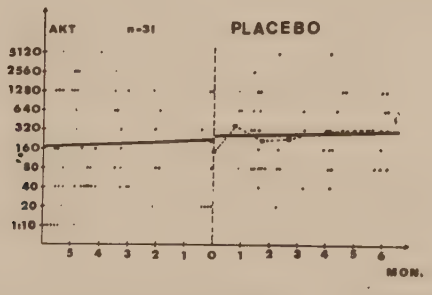


Die Regressionsgerade fällt bei der Aufeinanderprojizierung von 5 Einzelkurven leicht ab, die Kinder über 6 Jahre mit unbeeinflußbarer Pyelonephritis zeigen einen ansteigenden Verlauf.
Die Titerhöhe bei den jüngeren Kindern bewegt sich um 1:640 und fällt innerhalb von 20 Monaten auf 1:320 ab.
Die Mittelwertskurve schwankt um die Werte 1:640, 1:320 und 1:1 280.
Die relativ niedrigen Titerhöhen lassen sich durch die Nivellierung der sehr variierenden Einzelwerte durch die Regressionsgerade erklären.

Aristolochiasäure



Die 28 Titerverläufe von Kindern aller Altersstufen mit chronischer Pyelonephritis zeigen nach der Aristolochiasäuregabe einen deutlichen Anstieg um 2 Stufen schon nach einem Monat, die Gerade fällt aber in den nächsten Monaten trotz Weiterführung der Aristolochiasäure-Behandlung wieder ab.
Der Endtiter ist sogar niedriger (1:160) als der zu Beginn der Aristolochiasäureapplikation.



Im Vergleich zu den Titerverläufen nach Aristolochiasäureapplikation steigt die Gerade von 31 Einzelkurven nach Placebo-Gabe nahezu konstant weiter an.

IV DISKUSSION

Wie schon in der Einleitung erwähnt wurde, ist in den letzten Jahren die Diskussion um die Bedeutung der AKT-Bestimmungen als diagnostisches Hilfsmittel bei chronischer Pyelonephritis immer heftiger geworden.
Schon über die Bildung der spezifischen Antikörper bestehen verschiedene Ansichten; man hat Theorien darüber aufgestellt, wie der Körper auf eine sekundäre bzw. mehrere aufeinanderfolgende Infektionen antwortet (s. oben); und einig ist man sich auch nicht in der Frage, wie hoch ein AKT sein muß, um als pathologisch bezeichnet werden zu können, bzw. ist überhaupt noch nicht geklärt, ob die absolute Titerhöhe eine entscheidende Aussagekraft besitzt.
Hier wären einige Autoren zu nennen:

Brumfitt (7) wies 1964 bei 41 Patienten mit akuter Pyelonephritis nach, daß 34 von ihnen den Titer 1:640 und mehr hatten, während sich die Normtiter um 1:160 bewegten.
Die Mehrheit dieser Patienten waren mit E.coli infiziert (36), der Rest mit Proteus mirabilis. Unter 20 Kontrollpersonen fand er bei 18 den Titer 1:160, er verwendete die am häufigsten vorkommenden O-Typen von E.coli und bestimmte den AKT mit der direkten Bakterienagglutinationsmethode. Bei den Patienten mit der Pyelonephritis wurde der Agglutinationstiter gegen das Bakterium, das aus dem Urin gewonnen wurde, gemessen (homologes Antigen).

1962 fand Kunin (12) mittels eines Hämagglutinationstest ein Antigen, das beinahe alle E.coli O-Typen und mehrere andere Enterobacteriaceae (Salmonellen, Shigellen, Proteus aerobacter) enthält. Kunin entdeckte weiterhin, daß der Stamm O 14 von E.coli des Antigens weit mehr "Aktivität" besaß als die anderen Stämme.

Whang und Neter (21) arbeiteten mit diesem Antigen und wiesen niedrige AKT gegen das Antigen im Serum von gesunden Erwachsenen nach; bei Kindern mit Darm- oder Harnwegsinfektionen stiegen die Titer an, jedoch nicht so erheblich, wie der AKT gegen das homologe O-Antigen.
5 von 6 infizierten Kindern mit chronischer Pyelonephritis hatten relativ hohe

Titer, die über ein Jahr hinweg unverändert blieben. Die AKT wurden mit der indirekten Hämagglutinationsmethode nach Neter bestimmt.

Andersen (1-5) schließlich veröffentlichte eine Reihe von Untersuchungen, die sich mit dem Thema AKT bei E.coli-Harnwegsinfektionen befaßten. Außer in einer früheren Arbeit (1), in der er die Normtiter der verschiedenen Altersstufen untersuchte und ungefähr zum gleichen Ergebnis wie wir kam, setzte er den Normtiter gegen E.coli bei Gesunden auf 1:64 fest.
Er grenzte die Pyelonephritis zu Infektionen der unteren Harnwege ab, indem er postulierte, daß die Infektion des Nierenparenchyms die Antikörperproduktion fördert, weil die immunkompetenten Zellen besser mit dem Antigen in Kontakt kommen können. In seiner Veröffentlichung von 1968 (5) faßte Andersen die Ergebnisse seiner langjährigen Forschungsarbeiten zusammen und fand bei insgesamt 116 Kontrollpersonen, deren AKT gegen ihre eigene fäkale E.coli-Flora bestimmt wurden, nur einen Titer von 1:128, alle anderen hatten Titer von 1:64 oder weniger. Von den 11 Kindern unter 2 Monaten wiesen drei Titer von 1:2, 1:16 und 1:64 auf, während bei den anderen keine Antikörper gefunden wurden.
Andersen wies außerdem nach, daß die AKT gegen das heterologe Antigen, außer in 4 Fällen, niedriger als die AKT gegen das homologe Antigen sind.

Kienitz (11) übernahm die Definition Andersens, daß jeder Titer über 1:64 gegen E.coli-Antigen als pathologisch bezeichnet werden muß.

Demgegenüber fielen die Ergebnisse unserer Klinik folgendermaßen aus:

In 99 Seren wurden bei Bestimmung des AKT sowohl mit homologen als auch mit Colimischantigen nach Andersen 79 mal gleiche Titer gefunden, bei 9 Fällen lag der Titer gegen das homologe Antigen eine Stufe höher, und viermal war der AKT gegen das Colimischantigen höher.
Die Differenz zwischen den Untersuchungen von Andersen und unseren in der Klinik kann möglicherweise durch die Verfeinerung der Technik mittels der Blocktitration erklärt werden.
Bei 61 Nabelschnurblutproben ergab sich im Mittelwert die Titerhöhe von 1:40

gegen Colimischantigen. Dieser Wert überraschte uns besonders, da man die spezifische Antikörperbildung wohl dem Gamma-G-Globulin zuschreiben muß und nicht wie bisher angenommen, dem Gamma-M-Globulin, das bei den Neugeborenen nur in geringer Menge vorkommt.
Die Höhe der Nabelschnurblut-AKT ist wohl der diaplazentaren Übertragung der spezifischen Antikörper von der Mutter auf das Kind zuzuschreiben.
Man könnte mit der Passage von mütterlichem Gamma-G-Globulin durch die Plazenta in den Körper des Feten nach Hansen und Winberg (8) die Unterdrükkung der spezifischen Antikörperbildung des Neugeborenen erklären, da das mütterliche Gamma-G-Globulin die Produktion von kindlichem Gamma-M-Globulin möglicherweise hemmt.

Die Normtiter fallen bei 2-12 Wochen alten Säuglingen in Übereinstimmung mit Andersen auf 1:10 ab und steigen dann bei Kindern von 3-15 Monaten auf 1:160 und bis zum Erwachsenenalter auf 1:320.

Beim Klinikpersonal wurden erheblich höhere AKT gegen Colimischantigen gefunden als bei den Kontrollpersonen, die nicht in der Klinik arbeiten. Man könnte die Hypothese aufstellen, daß das Klinikpersonal durch die häufige Einnahme von Antibiotika, die vorwiegend grampositive Keime bekämpfen sollen, ein Überschuß an gramnegativen Keimen herangezüchtet wird, der bei diesen Personen eine höhere Antikörperproduktion induziert.

Die Mittelwerte der pathologischen Colititer gegen homologes Antigen entsprechen annähernd den Normtitern.
Aus unseren Untersuchungen geht eindeutig hervor, daß die absolute Festsetzung eines E.coli Normtiters nicht möglich ist, denn zum einen variieren die verschiedenen Altersgruppen schon beträchtlich in ihrer Antikörperbildung, und zum anderen liegen bei gesunden Personen große Schwankungsbreiten vor, wie auch die unterschiedlichen Werte von Klinikpersonal und anderen Kontrollpersonen zeigen, so daß man sehr vorsichtig bei der Abgrenzung eines normalen Titers von einem pathologischen Titer sein muß.
Aus dieser Erkenntnis ergibt sich, daß die Bestimmung eines einzelnen E.coli Antikörpertiters wertlos ist. Sie kann zur Diagnose einer Harnwegsinfektion

nicht herangezogen werden.

Der Vergleich zwischen den AKT-Verläufen gegen Colimischantigen und den Verläufen der Titer gegen homolges E.coli-Antigen zeigt keinen deutlichen Unterschied. Die Bestimmung der Antikörper gegen homologes E.coli-Antigen bringt bei der Verfolgung der Titerverläufe vielleicht den Vorteil, daß sie nicht ganz so träge auf Remissionen bez. Rezidive reagieren, wie die Titer gegen das Colimischantigen.

Im Gegensatz zu den Colititer-Einzelbestimmungen ist die Einzelbestimmung der Proteus, Klebsiella und Pseudomonas AKT, wie auch die Salmonellen- und Shigellen-Einzeltiterbestimmung aufschlußreicher.

Um die Bedeutung der AKT-Bestimmung und die Entwicklung der Antikörper zu diskutieren, ist es unumgänglich, Einzelbeispiele zu demonstrieren, damit die zusammenfassenden Ergebnisse, die in diesem Bericht mit den statistischen Hilfsmitteln Regressionsgerade, Mittelwert und Standardabweichung erhalten wurden, besser verständlich sind.
Das erste Beispiel des 5 Monate alten Patienten mit chronischer obstruktiver Pyelonephritis, laufendem Erregerwechsel und Leukozyten über 800/ml Urin zeigt einen sehr niedrigen Verlauf der Kurven, obwohl immer die pathologischen Urinbefunde vorliegen. Das Kind ist offenbar unfähig, einen höheren Antikörperspiegel im Blut zu erreichen. Die einzelnen Keime unterscheiden sich in diesem Beispiel dadurch, daß die E.coli AKT-Kurve selten große Schwankungen zeigt, während die Klebsiellen- und Pseudomonas aeruginosa AKT-Kurven nach langer Zeit wieder auf 1:10 abfallen. Im Vergleich zu den absoluten Titerhöhen dieses Kindes beträgt der Colinormtiter bei Kindern von 3-15 Monaten 1:80, es ist also wieder zu sehen, daß die absolute Titerhöhe nicht so ausschlaggebend ist wie die Relation der einzelnen Titer zueinander, um den Verlauf einer Pyelonephritis zu verfolgen.
Der 2-jährige Patient des Beispiels f) zeigt schon eindrucksvollere Befunde:
Seine praktisch seit Geburt bestehende chronische Pyelonephritis schlägt sich in Titerverläufen gegen 4 verschiedene Keime nieder. Die Pseudomonas

aeruginosa-Proteus mirabilis- und Staphylococcus aureus-Antikörperkurven weisen große Schwankungen parallel zu den Urinbefunden auf, während die E.coli Titerkurve wieder den einförmigen Verlauf in hohen Bereichen zeigt. Das Kind ist ein guter Antikörperbildner, und man kann wohl in bezug auf die Titerverläufe annehmen, daß es mit seiner chronischen Pyelonephritis trotz guter Abwehrlage nicht fertig wird (unbeeinflußbare chronische Pyelonephritis).

Auch zu den anderen Einzelbeispielen ist zu sagen, daß die E.coli-AKT immer in hohen Bereichen bleiben, auch wenn monatelang negative Urinbefunde vorliegen, während die AKT der anderen Keime doch eine gewisse Beziehung zu den Urinbefunden erkennen lassen.
Die Kinder unter 5 Monaten zeigten im Durchschnitt niedrigere AKT als die älteren. Auch bakterielle Meningitiden und Sepsisfälle, hervorgerufen durch gramnegative Bakterien, aktivieren die humorale Antikörperbildung, doch nach unserer Beobachtungen wohl nicht so stark wie eine Harnwegsinfektion mit diesen Keimen.

Aus 25 verwertbaren Einzelbeispielen versuchten wir mit Hilfe statischer Methoden eine Tendenz im Verlauf und in der Entwicklung hämagglutinierender spezifischer Antikörper bei chronischer Pyelonephritis aufzuzeigen. Dabei erschien die Berechnung der Regressionsgeraden als Mittel der Wahl, weil diese Gerade bei genügend vielen Einzelwerten ein gutes Bild über die Zusammenhänge der gegebenen Größen liefert, in unserem Fall also die Beziehung zwischen den Parametern Leukozyten und Keimzahlen im Urin und der Zeit einerseits, und der Antikörperbildung andererseits demonstriert.

Die Gruppe 1 zeigt sowohl bei den älteren als auch bei den jüngeren Kindern den Übergang in eine Remission dadurch, daß die Geraden steil abfallen; der Anfangsdurchschnittstiter liegt bei den älteren Kindern um 1 1/2 Titerstufen höher als bei den jüngeren.
Die Aufsplitterung in die einzelnen Keime dieser Gruppe ergibt bei beiden Altersstufen einen leichten Abfall der am höchsten Punkt beginnenden E.coli-Geraden; beide Proteus mirabilis-Geraden fallen von einem tieferen Anfangs-

punkt aus sehr steil ab. Der Keim E.coli tendiert bei Harnwegsinfektionen zu einer starken antigenen Anfangsaktivität, die dazu führt, daß ein hoher AKT im Blut des Patienten erreicht wird. Gelingt es, den Patienten durch Antibiotikagabe zu heilen, dann bleibt dieser E.coli Antikörperspiegel im Blut noch lange bestehen und fällt sehr langsam wieder auf Normalwerte ab, während andere Keime wie z.B. Proteus mirabilis und Pseudomonas aeruginosa eine Remission besser erkennen lassen, weil parallel zu ihrem Verschwinden aus dem Urin des Patienten auch der AKT absinkt (23).

Bei der Aufteilung der Kinder der Gruppe 1 mit E.coli Harnwegsinfektionen in die Altersgruppen über 6 Jahre, 2-4 Jahre und 5 Monate bis 1 1/2 Jahre sieht man, daß die Gerade bei den ältesten Kindern leicht abfällt, bei den 2-4 jährigen steil abfällt und bei den 3 Monate bis 1 1/2 jährigen leicht ansteigt.
Den leichten Abfall der Antikörpertiter der Kinder über 6 Jahre könnte man dahingehend interpretieren, daß trotz Übergang in eine Remission der E.coli Antikörperspiegel verhältnismäßig lange hoch bleibt, während er bei den 2-4 jährigen, die noch nicht so gute Antikörperbildner sind, absinkt. Die 3 Monate bis 1 1/2 jährigen Kinder antworten auf die Infektion mit starker Antikörperbildung, auch wenn die Urinbefunde schon wieder negativ sind.

Ähnlich sind die Ergebnisse der Gruppe 2 (Übergang in eine Remission bei asymptomatischer Bakteriurie) zu werten: Die Gerade fällt leicht ab, das bedeutet wohl wie bei der Gruppe 1, daß der AKT parallel zu den negativen Urinbefunden absinkt.

Die Regressionsgerade der Titerverläufe von Kindern mit unbeeinflußbarer Pyelonephritis (Gruppe 3) fällt bei den jüngeren Kindern leicht ab, während sie bei den älteren etwas ansteigt. Die Titerhöhen bewegen sich bei beiden Altersgruppen um 1:320 bis 1:640. Die relativ niedrigen Durchschnitts-AKT lassen sich durch die großen Schwankungsbreiten der Einzeltiter erklären. Die beiden Geraden sagen also nur etwas über die Unbeeinflußbarkeit der Pyelonephritis aus, wenn man ihren fast waagrechten Verlauf und nicht die absoluten Höhen berücksichtigt.

Die Ergebnisse des Doppelblindversuches mit der Aristolochiasäure bzw. Placebo erwiesen sich als eindrucksvoll, nachdem uns unbekannt war, welche Kinder das Placebo und welche die Aristolochiasäure erhielten. So stellten wir nachträglich fest, daß die Kinder, die den plötzlichen AKT-Anstieg aufwiesen, tatsächlich Aristolochiasäure einnahmen.

Der Sprung innerhalb eines Monats um 2 Stufen nach oben bedeutet wohl eine Stimulation der humoralen Antikörperbildung, die aber offensichtlich trotz weiterer Zufuhr von Aristolochiasäure sofort wieder nachläßt.
Nach 6 Monaten pendeln sich die Werte wieder so ein, daß kein Unterschied mehr zwischen dem Zeitpunkt vor der Aristolochiasäuregabe und nach dem primären Effekt zu verzeichnen ist. Nach unseren Untersuchungen müßte man wohl sagen, daß die Aristolochiasäure als Medikament zur Erhöhung der humoralen Körperabwehr nicht indiziert ist, da nur in sehr kurzem Zeitraum die Antikörperbildung stimuliert wird.

V ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Untersuchung der AKT von 27 Kindern unter 6 Jahren mit chronischer Pyelonephritis und 297 Kontrollpersonen ergab sich:

1) 61 Nabelschnurblutproben von gesunden Neugeborenen wiesen einen AKT gegen Colimischantigen von 1:40 auf, 23 1 1/2 bis 6-jährige gesunde Kinder eine Titerhöhe von 1:320.
Da, wie oben angeführt, das Neugeborene einen relativ hohen Gamma-G-Globulinspiegel im Serum aufweist, muß die Bildung der spezifischen Antikörper gegen Colimischantigen dem Gamma-G-Globulin zugeschrieben werden, und nicht dem Gamma-M-Globulin, das nur in geringen Konzentrationen post partum vertreten ist. Die hohe spezifische Antikörperkonzentration des Nabelschnurblutes ist wohl durch die diaplacentare Übertragung von der Mutter auf das Kind zu erklären.

Die Festsetzung eines Colinormtiters für alle Altersstufen ist nicht angebracht.

2) Die Bildung hämagglutinierender spezifischer Antikörper von Kindern unter 6 Jahren mit chronischer Pyelonephritis ist vom Alter abhängig:

Kinder unter einem halben Jahr bilden weniger Antikörper, auch wenn sie schwerste Urinbefunde aufweisen, ältere Kinder (ab 1/2 Jahr) reagieren auf chronische Pyelonephritis mit verstärkter Antikörperbildung, wobei die verschiedenen Keime unterschiedliche Antigenwirkungen besitzen.

3) Die Bedeutung der AKT-Bestimmungen liegt darin, daß bei E.coli Infektionen nur der Verlauf der Titerkurve eine gewisse Aussagekraft hat, die Bestimmung einzelner E.coli Titerwerte ist also sinnlos. Die anderen Keime, die eine chronische Pyelonephritis hervorrufen können (Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, Enterokokken, Staphylococcus aureus), bieten sich durch ihre typische antigen Wirkung eher an, eine Einzelbestimmung des AKTs machen zu lassen.
Aber auch bei diesen Keimen ist es ratsamer, den Titerverlauf zu verfolgen

und sich nicht auf Einzelwerte zu verlassen.

4) Bei einmaliger Antikörperbestimmung gegen das homologe E.coli Antigen ist kein wesentlicher Unterschied zu der Titerhöhe des Colimischantigens zu erkennen, (in 99 Seren, deren AKT sowohl gegen das Colimischantigen als auch gegen das homologe Coliantigen bestimmt wurden, lagen 79 mal gleiche Titer vor) bei der Verfolgung des Verlaufs einer chronischen Pyelonephritis ist es dementsprechend genauer und sicherer, das homologe Coliantigen zur Diagnostik zu verwenden.

5) Die spezifische Antikörperbildung von Kindern unter 6 Jahren wurde an Hand von 25 Einzelbeispielen untersucht. Unter Berücksichtigung der Parameter Leukozyten und Keimzahlen im Urin fanden wir durch die Berechnung der Regressionsgeraden:

Der Verlauf einer chronischen Pyelonephritis kann mit Hilfe der über Monate bestimmten AKT verfolgt werden; Übergang in eine Remission oder Unbeeinflußbarkeit können voneinander abgegrenzt werden.

VI LITERATURVERZEICHNIS

1. Andersen, H.J., E.A. Hanson, K. Lincoln, I. Ørskov, F. Ørskov, J. Winberg:
Studies of urinary tract infections in infancy and childhood. IV. Relation of the coli antibody titre to clinical picture and to serological type of the infecting E.coli in acute, uncomplicated urinary tract infections.
Acta paediat. scand. 54 (1965) 247

2. Andersen, H.J., K. Lincoln, F. Ørskov, I. Ørskov, J. Winberg:
Studies of urinary tract infections in infancy and childhood. V.A. comparison of the coli antibody titre in pyelonephritis measured by means of homologous urinary and fecal E.coli antigen.
J. Pediat. 67 (1965) 1073

3. Andersen, H.J.:
Studies of urinary tract infections in infancy and childhood. VII. The relation of E.coli antibody in pyelonephritis as measured by homologous and common (Kunin) antigens.
J. Pediat. 68 (1966) 542

4. Andersen, H.J.:
Studies of urinary tract infections in infancy and childhood. IX. Determination of E.coli antibodies by a polyvalent antigen.
Acta paediat. scand. 56 (1967) 637

5. Andersen, H.J.:
Clinical studies and the antibody response to E.coli O-antigens in infants and children with urinary tract infection, using a passive haemagglutination technique.
Acta paediat.scand. Suppl. 180 (1968)

6. Bader, R.E. Tübingen:
Persönliche Mitteilung

7. Brumfitt, W., Percival, A.:
Serum antibody response as an indication of renal involvement in patients with significant bacteriuria.
In: Kass, E.: Progress in Pyelonephritis, Philadelphia 1965

8. Hansen, L.A., Winberg, J.:
Untersuchungen zum Nachweis differenter Serumantikörper gegen das O-Antigen von E.coli bei Kindern mit Pyelonephritis.
In: Losse, H., Kienitz, M.: Pyelonephritis, Forschungsergebnisse 1966

9. Humphrey, J.H., White, R.G.:
Kurzes Lehrbuch der Immunologie (1971)
a) Spezifische Antikörperbildung
b) Immunglobuline
c) Übertragung von Antikörpern der Mutter auf den Fetus und das Neugeborene.

10. Kienitz, M.:
Bakteriologische Grundlagen.
In: Die Pyelonephritis von H. Losse und M. Kienitz

11. Kienitz, M.:
Der Wert serologischer Untersuchungen für Diagnose und Verlaufsbeurteilung von Harnwegsinfektionen des Kindes.
Dtsch. Med. Wschr. 21, (1970) 1155

12. Kunin, C.M., Beard, M.V., Halmagyi, N.E.:
Evidence for a common hapten associated with endotoxinfractions of E.coli and other Enterobacteriaceae.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 111 (1962) 160

13. Mantel, K.:
Antikörpertiterverläufe mit homologem und polyvalentem Coliantigen.
Ges. f. Chemotherapie, Arbeitskreis "Probleme der Pyelonephritis", Protokoll der Arbeitstagung in Oberursel/Taunus, Oktober 1969

14. Marget, W.:
Diagnostik und Behandlung der Pyelonephritis im Kindesalter.
Ärztliche Praxis 72 (1970) 3785

15. Neter, E., Westphal, H., Lüderitz, O., Gino R.M., Gorzynski, E.A.:
Demonstrations of antibodies against enteropathogenic E.coli in sera of children various ages.
Pediatrics 16 (1955) 801

16. Neter,E., Bertrag,E.F., Zak,D.A., Murdock,M.R., Arbesman, C.E.:
Studies on hemagglutination and hemolysis by E.coli antisera.
J. exp. Med. 96 (1952) 1

17. Neter, E., Steinhart, J., Calcagno,P.L., Rubin,M.I.:
Urinary tract infection in children. I. Studies on antibody response.
In: Kass, E.: Progress in Pyelonephritis, Philadelphia 1965

18. Pfaundler,M.:
Eine neue Form der Serumreaktion auf Coli- und Proteusbacillosen.
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 23 (1898), 9, 71, 131

19. Prát, V., Konickova,L., Ritzerfeld,W., Losse,H.:
Untersuchungen zur Pathogenese und Therapie der Pyelonephritis.
Med. Welt 16 (1968) 1047

20. Siede,W., Luz K.:
Agglutinabilität und Pathogenität des Bact. Coli bei Erkrankungen der Harnwege.
Klin. Wschr. 20 (1941) 241

21. Whang,H.Y., Neter,E.:
Study of heterogenetic (Kunin) antibodies in serum of healthy subjects and children with enteric and urinary tract infection.
J. Pediat. 63 (1963) 412

22. Zapp, E.:
Kinderheilkunde.
In: Losse, H., Kienitz, M.: Die Pyelonephritis (1966) 206

23. Heonir Rocha in:
Urinary tract infection and its management. Edited by Donald Kaye, Saint Louis (1972) 15 und Lotran, R.S.:
Retrograde proteus Pyelonephritis in rets. Localization of antigen and antibody in treated sterile pyelonephritic kidney.
J. Exp. Med. 117 : 813 - 821 (1963)

Für die Überlassung des Themas meiner Doktorarbeit und die geduldige Unterstützung bis zu ihrer Fertigstellung danke ich meinem sehr verehrten Doktorvater, Herrn Prof. Dr. W. Marget.
Außerdem danke ich Herrn Dr. Flamm für seine freundliche Beratung und Hilfe.

Irene Kappler, München 1972

LEBENSLAUF

Ich bin am 16.10.1945 als ältestes von 5 Kindern in Aachen geboren. Mein Vater, Dr. med. Erich Jäckle ist Facharzt für Innere Medizin, meine Mutter, Annemarie Jäckle, geb. Bragard, ist praktische Ärztin.
Die ersten 9 Jahre meines Lebens verbrachte ich in Wuppertal, dort besuchte ich 2 Jahre lang die Volksschule. 1954 ließ sich mein Vater in Freudenstadt nieder und eröffnete eine Praxis. In Freudenstadt absolvierte ich die letzten 2 Volksschuljahre und besuchte 9 Jahre lang das Keplergymnasium, um im Frühjahr 1965 das Abitur abzulegen. Im Sommersemester 65 immatrikulierte ich mich an der Universität München zum Studium der Medizin, bestand im Frühjahr 1966 das Vorphysikum, im Frühjahr 1968 das Physikum und beendete mein Staatsexamen im August 1971. Anfang 1972 begann ich mit meiner Medizinalassistentenzeit im Max-von Pettenkofer-Institut. Im Sommer 1968 heiratete ich den Rechtsreferendar Gerd-Michael Kappler, am 21.2.1969 wurde unsere Tochter, Eva-Annemarie geboren.